

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N° 413

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

B. GUÉRITHAULT

Professeur suppléant de chimie
à l'Ecole de plein exercice de Médecine
et de Pharmacie de Nantes

NOUVELLE PRÉPARATION

DE

SOUFRE INJECTABLE

(SOUFRE PRÉCIPITÉ EN SUSPENSION)

Ses effets dans quelques affections
Recherche de son mode d'action

Président : M. LABBÉ, Professeur

A. MALOINE & FILS, Éditeurs
27 - rue de l'Ecole-de-Médecine 27
PARIS

413

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

B. GUÉRITHAULT

Professeur suppléant de chimie
à l'Ecole de plein exercice de Médecine
et de Pharmacie de Nantes

NOUVELLE PRÉPARATION

DE

SOUFRE INJECTABLE

(SOUFRE PRÉCIPITÉ EN SUSPENSION)



Ses effets dans quelques affections
Recherche de son mode d'action

Président : M. M. LABBÉ, professeur

A. MALOINE & FILS, Éditeurs
27 - rue de l'Ecole-de-Médecine - 27
PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie	PRENANT
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
	ACHARD
Clinique médicale	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale	GOSSET
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DR LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FISSINGER	LELORIER	RETERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MON PÈRE, A MA MÈRE

*En témoignage de ma profonde
affection.*

A MA SŒUR, A MES FRÈRES

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur MARCEL LABBÉ

Professeur de pathologie et thérapeutique générales
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de Charité
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

*Hommage de respectueuse et pro-
fonde reconnaissance.*

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX

INTRODUCTION

La médication soufrée est entrée dans une phase nouvelle ces dernières années avec l'emploi des préparations injectables. Je crois devoir ajouter une page à cette thérapeutique.

Affecté au cours des derniers mois de la guerre à un centre important de dermato-vénéréologie, j'ai pu suivre de nombreux sujets qui étaient traités par des injections intra-musculaires d'huile soufrée. Ces malades — des psoriasiques pour la plupart — voyaient disparaître leur affection ou sortaient très améliorés après quelques semaines de ce traitement, souvent complétés du reste par l'application de préparations externes. Mais ces injections d'huile soufrée, malgré les résultats obtenus, présentaient un certain nombre d'inconvénients. Le soufre colloïdal, utilisé d'autre part par quelques auteurs ne donnait pas, en particulier dans les dermatoses, les résultats qu'avaient fait espérer les premiers essais.

L'expérimentation m'a montré que, pour produire une action, le soufre ne devait pas nécessairement être en solution huileuse ou en pseudo solution colloïdale et j'ai cherché à réaliser une préparation faci-

lement injectable et contenant sous un volume réduit le soufre précipité en suspension.

Ce sont les résultats obtenus par l'emploi de cette préparation que je consigne dans ce travail.

Dans un premier chapitre. — Je ferai l'historique succinct et l'exposé critique de l'emploi du soufre en injections sous forme de solution huileuse ou de pseudo-solution colloïdale.

Dans un deuxième chapitre. — J'exposerai la préparation de la nouvelle formule proposée (soufre précipité en suspension), la technique de l'injection et les réactions consécutives.

Dans un troisième chapitre. — Je donnerai les indications à l'emploi de cette préparation, ses contre indications ainsi que les observations des malades traités et les résultats obtenus.

Dans un quatrième chapitre. — J'exposerai les recherches que j'ai poursuivies (en particulier l'étude des modifications sanguines après l'injection) pour chercher à pénétrer le mode d'action du soufre.

Dans un cinquième chapitre. — Je donnerai les résultats obtenus chez l'animal avec les injections intraveineuses de cette suspension de soufre.

Enfin je donnerai les conclusions.

Je suis heureux d'adresser tous mes remerciements à MM. les professeurs G. Ollive, G. Bureau, Urb. Monnier et à M. le Dr Bory qui m'ont donné toutes facilités dans leurs services pour poursuivre cette étude.

NOUVELLE PRÉPARATION DE SOUFRE INJECTABLE

(SOUFRE PRÉCIPITÉ EN SUSPENSION)

Ses effets dans quelques affections

Recherche de son mode d'action

CHAPITRE PREMIER

Historique et exposé critique de l'emploi du soufre en injections sous forme de solution huileuse ou de pseudo-solution colloïdale.

Depuis les temps les plus reculés, le soufre a été employé en médecine et considéré comme un agent thérapeutique très actif. Ses propriétés antiseptiques sont déjà signalées par Homère et utilisées par Paracelse dans ses fumigations contre la peste. Pline et Dioscoride multiplient ses indications et le qualificatif de « theion » (divin) que lui appliquaient les anciens grecs lui venait sans doute de certaines de ses vertus.

Pendant des siècles le soufre fut employé comme parasiticide, antiseptique, diaphorétique, etc., et dans les dermatoses, mais toutes ces médications

n'étaient basées que sur l'expérience transmise de génération en génération.

Au cours du siècle dernier l'analyse élémentaire des principes immédiats décela le soufre comme élément constituant des matières protéiques et montra que si certaines albumines sont très pauvres en soufre, d'autres sont, toutes proportions gardées, beaucoup plus riches en cet élément.

On insistera plus tard sur l'importance trop méconnue de ce cinquième élément dans la molécule des albumines.

Dès 1903-1904, MM. Desgrez et Adler firent d'intéressantes recherches sur la dyscrasie acide et son influence dans les échanges nutritifs. Ces auteurs montrent que la dyscrasie acide artificielle entraîne : une désintégration prépondérante des albumines les plus riches en soufre, telles les kératines, une diminution de la sécrétion rénale et de la puissance synthétique de la cellule vivante, une augmentation des déchets azotés contenus dans nos tissus, mais cette dyscrasie acide semble dénuée d'influence sur le coefficient d'oxydation du soufre. D'autre part, à la même époque, MM. Desgrez et Ayrignac étudièrent les échanges nutritifs dans les dermatoses et en particulier l'élimination du soufre, du phosphore et la déminéralisation de l'organisme dans ces affections. Ils établirent la diminution de destruction des albuminoïdes et recherchant si cette diminution de destruction des albuminoïdes porte également sur les divers groupes, ils observent une prédominance très

marquée de la destruction des albumines riches en soufre. Par l'étude du rapport du soufre paroxydé au soufre total, ces auteurs montrent également que la qualité même des réactions est moins souvent en défaut.

D'autres recherches sur l'influence de la dyscrasie acide sur l'oxydation du soufre sont poursuivies en 1905-1907 par M. Desgrez et Mlle Guende. En résumé tous ces travaux mettent en évidence ce fait qu'un état dyscrasique acide artificiel provoque les modifications des échanges nutritifs qui caractérisent les dermatoses.

Ces recherches montraient bien l'importance de l'élément soufre dans les échanges ; elles marquent à mon sens une date dans l'histoire de la médication soufrée. Jusqu'alors le soufre était toujours donné par voie buccale ou utilisé en applications externes. Les recherches de MM. Desgrez et ses collaborateurs ont sans doute suggéré à quelques auteurs l'idée de faire pénétrer le soufre plus directement dans l'organisme en l'utilisant sous de nouvelles formes. C'est en effet en 1906-1907 qu'en poursuivant des buts différents, M. Bory d'une part étudie la solution vraie de soufre, M. Maillard d'autre part et M. Fleig parlent les premiers de l'emploi du soufre colloïdal. M. Bory, frappé de ce fait que le soufre, élément constituant des matières albuminoïdes est resté limité aux applications externes, cherche à obtenir une solution véritable de soufre dans un liquide pouvant être injecté facilement par voie sous-cutanée. L'emploi de

la glycérine mélangée d'eau permit à cet auteur de faire une pseudo-solution puis une solution vraie contenant 3 centigrammes par litre, mais l'injection en était très douloureuse.

Quelques mois après cette communication, MM. Delaye et Piot signalent qu'ils ont entrepris des recherches dans le même sens que M. Bory, mais les premiers essais faits sur les animaux ayant amené des réactions locales irritatives, ils ont cherché à obtenir un produit pur, défini et stable et signalent dans leur mémoire qu'ils préparent, non sans difficulté, une solution huileuse, pure, titrée, ne donnant aucune réaction locale et qui a été appliquée à l'homme. A ma connaissance les résultats n'ont pas été publiés.

Quelques années plus tard, en 1917, M. Bory, seul ou en collaboration avec Jacquot reprend ses essais sur l'introduction du soufre dans l'organisme par voie sous-cutanée et il cherche de nouveau à obtenir une solution vraie injectable. Pour cet auteur le médicament spécifique du psoriasis, affection sans doute parasitaire, est le soufre, mais à l'état dissous, Or les dissolvants du soufre, tolérables pour l'organisme sont peu nombreux et le coefficient de solubilité est très faible. Ces auteurs réalisent plusieurs formules, d'abord une solution à 0 gr. 20 de soufre précipité dans 10 centimètres cubes d'huile de vaseline ou de Sésame (cette solution correspond à 2 milligrammes par centimètre cube et il est possible d'injecter dans les muscles 2 à 5 centimètres cubes

soit un centigramme de soufre). Ce traitement donna des résultats surtout dans les variétés diffuses de psoriasis.

En poursuivant ses recherches, M. Bory avait eu l'occasion de constater l'heureuse influence de l'eucalyptol en applications externes sur les dermatoses, le psoriasis en particulier. Comme d'autre part le psoriasis semble se développer sur le terrain tuberculeux, cet auteur eut l'idée de combiner soufre et eucalyptol et il employa alors la formule suivante :

Soufre.....	0 gr. 20
Eucalyptol.....	20 gr.
Huile de Sésame.....	80 gr.

Cette solution soufrée injectée par voie intramusculaire dans plusieurs cas de psoriasis, donna des résultats rapides. Une douzaine d'injections à huit jours d'intervalle paraissaient nécessaires. Les résultats étaient parfois rapides souvent assez lents, quelquefois incomplets ou nuls. Il était à supposer que dans les cas non améliorés la dose était insuffisante et Bory a été aussi amené à augmenter les doses injectées et à porter le titre de la solution à 1/2 puis 1 o/o avec introduction dans la solution de camphre et de gaïacol. La formule était :

Soufre précipité pur.....	1 gr.
Gaïacol.....	5 gr.
Camphre.....	10 gr.
Eucalyptol.....	20 gr.
Huile de Sésame.....	q. s. o/o

Cette préparation peut être injectée à la dose de

6 à 10 centimètres cubes et il a semblé à l'auteur que les phénomènes douloureux et inévitables étaient mieux tolérés qu'avec les formules précédentes. Les symptômes réactionnels sont constants et consistent en poussée fébrile avec sueurs, température, sensation de tension assez pénible au lieu injecté.

Combinées à un traitement local deux ou trois injections peuvent amener la guérison d'un psoriasique.

Bory a remarqué au cours de ses essais que le soufre avait une action décongestionnante très marquée, bien que non stérilisante, sur le testicule et l'épidydime atteints par la blennorragie, de même qu'il possède une action précieuse dans le rhumatisme blennorragique.

Après Bory, quelques auteurs utilisèrent également le soufre en solution huileuse. Bourges, en 1919, communiquait les résultats obtenus à la suite d'injections intramusculaires et névralgiques.

Ainsi 10 malades (4 rhumatismes chroniques, 3 rhumatismes subaigus, 2 avec névralgie sciatique, etc.) ont été traités tous les trois jours par des injections de 5 centimètres cubes d'huile soufrée à 10/0 qui ont paru exercer une influence heureuse sur le rhumatisme subaigu et dans le rhumatisme chronique, mais ne donnèrent rien dans le rhumatisme aigu.

L'huile soufrée employée était préparée au bain de sable par digestion de 1 gramme de soufre sublimé dans 100 grammes d'huile ; dans ces conditions une

partie tout au moins du soufre n'est pas en solution mais déjà en combinaison, probablement sous forme de mercaptan. Les injections de cette huile ne déterminaient pas de réactions ni de modifications sanguines.

Enfin en 1920, M. Szkolnick résume dans une thèse les indications des huiles soufrées dans le traitement du psoriasis.

En 1906, Maillard se livre à l'étude du soufre colloïdal qu'il prépare en utilisant la réaction de Wackenroder (action de l'hydrogène sulfuré sur l'anhydride sulfureux). Cet auteur expérimentant cette préparation en l'administrant par voie gastrique ou par voie sous cutanée a recherché son influence sur les échanges et trouve que le soufre colloïdal a un coefficient d'absorption plus élevé que le soufre ordinaire et qu'il renforce la sulfo conjugaison.

Fleig, en 1907, après quelques essais d'introduction du soufre en nature, insoluble, colloïdal, conclut que la forme la mieux appropriée à l'injection sous-cutanée et à l'injection intraveineuse paraît être le soufre colloïdal préparé suivant la technique de Lobry de Bruyn.

MM. Albert Robin et Maillard, en 1913, utilisent le soufre colloïdal dans le traitement du rhumatisme chronique. Il s'agit là pour ces deux auteurs de remédier à un trouble de la nutrition sulfurée dont les articulations peuvent être le siège. Le soufre colloïdal donné par voie gastrique à la dose de 0 gr. 20 (permet d'enrayer l'évolution d'un rhumatisme chro-

nique consécutif au rhumatisme articulaire aigu.

L'année suivante, Mlle Telkès se basant sur les travaux antérieurs résume les grandes indications du soufre colloïdal administré par voie gastrique et M. Dupré donne aussi les applications thérapeutiques du soufre colloïdal.

MM. Lœper et Vahram en 1915 après quelques échecs du soufre colloïdal administré par la bouche, furent les premiers à utiliser les injections intraveineuses de ce produit (titrant $1/3$ de milligramme de soufre par centimètre cube). Plusieurs cas de rhumatisme articulaire aigu ont été guéris par ce traitement alors que le salicylate de soude restait sans action. Les injections débutant à $1/2$ centimètre cube et allant à 2 centimètres cubes étaient faites tous les jours ou tous les deux jours, par séries de 10 piqûres avec une période de repos. Ces deux auteurs ont étudié les réactions consécutives à l'introduction du soufre colloïdal dans le sang : frissons, élévation de température, élévation de pression, leucocytose.

MM. Lœper et Vahram ont appliqué la même thérapeutique à un certain nombre de cas de rhumatismes chroniques ou subaigus d'origine diverse et ont enregistré des améliorations après une dizaine de piqûres. Pour ces auteurs, le soufre s'est montré un sédatif et son influence dans le rhumatisme serait élective pour l'organe articulaire quelle que soit la maladie.

Ces résultats ont poussé un certain nombre d'auteurs à essayer la même médication.

Berthomieu-Lamet, la même année, après avoir constaté que le soufre colloïdal par voie stomacale est mal supporté et donne des résultats infidèles, utilise dans le rhumatisme chronique les injections intraveineuses et obtient des résultats là où d'autres médications avaient échoué, mais le soufre colloïdal ne paraît entraîner aucune modification notable sur les déformations articulaires. M. Bourges (1916) a obtenu la guérison de 2 cas d'érythème noueux par injections intraveineuses de soufre colloïdal.

M. Carlotti (1916) a traité aussi avec succès des cas de sclérites, kératites et iritis dites rhumatismales par le soufre colloïdal.

M. Graboïs, la même année utilisa également le soufre colloïdal dans le rhumatisme chronique.

MM. Bergeron et Vahram (1916) utilisent dans le rhumatisme gonococcique la vaccinothérapie combinée aux injections de colloïde de soufre. Cormier, à la même époque publie les résultats obtenus dans 12 cas de rhumatisme blennorragique traités par les injections intraveineuses de soufre colloïdal. L'amélioration a été réelle et la guérison obtenue quelquefois.

MM. Lœper, Bergeron et Vahram, dans des cas de rhumatisme paraissant être d'origine syphilitique et rebelles à l'action de l'iodure de potassium et du bi-iodure de mercure ont eu l'idée d'associer le mercure au soufre colloïdal. Après une, deux ou trois séries de 10 injections de soufre-mercure colloïdal (1 milligramme par 2 cmc.) ils notèrent une amélioration

très réelle dans 17 cas sur 20. M. Bichon, en 1917, a obtenu des améliorations rapides dans les affections rhumatismales de l'œil par l'emploi d'injections intraveineuses ou intramusculaires de soufre colloïdal en séries de 10 piqûres.

M. Cawadias (1917) signale les succès obtenus dans les rhumatismes subaigus et chroniques par les injections intramusculaires de soufre colloïdal qui donnent des résultats aussi complets que les injections intraveineuses sans présenter de fortes réactions.

M. Jeanneney (1917) a obtenu des résultats aussi satisfaisants que MM. Lœper, Vahram et Berthomieu. Cet auteur est d'avis que l'injection intraveineuse est la seule donnant des résultats positifs. Dans le cas d'un malade atteint de spondylose rhyzomélisque, l'amélioration a été nette après plusieurs séries de 10 injections.

Bourges (1918) a obtenu des résultats dans 11 cas de rhumatismes d'origine diverse et a noté l'action leucolytique déterminée par les injections.

Merklen, après utilisation du soufre colloïdal en injections conclut que ce médicament est indiqué en cas d'intolérance à l'acide salicylique et dans les rhumatismes subaigus trainants et rebelles. Le soufre agit surtout dans les formes aiguës et subaiguës, diminuant les douleurs et l'impotence des articulations; mais l'auteur signale que l'atteinte myocardique s'oppose à son usage. Il pense que les rhumatismes subaigus obéissent mieux au soufre colloïdal que les

rhumatismes aigus, peut-être parce que les agents microbiens sont moins virulents.

Forestier (1920) utilise aussi ce médicament (en même temps que des cures à Aix) dans 6 cas de polyarthrite déformante. Les résultats furent inconstants, ce qui tiendrait, d'après l'auteur à la qualité des préparations employées.

Al. Renault (1920) n'a pas eu de résultats dans l'emploi du soufre colloïdal et il pense que les améliorations produites dans les cas de rhumatisme déformant sont dues aux eaux d'Aix. Soubiron (1920) signale les résultats constants et réguliers obtenus dans divers rhumatismes avec le soufre colloïdal. Il a été ainsi amené à faire subir une cure de soufre à tous ses malades atteints de diathèse arthritique.

M. Chatelier a utilisé le sulfarsenol intramusculaire dans la syphilis et quelques dermatoses.

MM. Duhamel, L. Lepinay et E. Lepinay ont expérimenté chez l'animal un soufre colloïdal chimique, le collothiol, à grain très fin et différent de la collobiase, préparation utilisée par la plupart des auteurs précédents. Le collothiol en injections intraveineuses et en applications externes a semblé exercer une action favorable sur certaines dermatoses des animaux. Les observations manquent sur l'emploi de ce collothiol, mais M. Laumonnier cite un essai comparatif de la collobiase et du collothiol en injections intraveineuses dans deux cas graves d'acné papulopustuleux sans résultats appréciables, mais les réactions consécutives à l'injection sont moins violentes

avec le collothiol qu'avec la collobiase ce qui tient sans doute à la différence de petitesse des grains.

D'autres préparations colloïdales ont été ou sont encore employées, mais presque exclusivement par la bouche.

* * *

A la lecture de toutes ces communications un fait se dégage : les préparations soufrées injectables ont donné, dans diverses affections, des résultats incontestables ; mais constituent elles des préparations de choix ?

D'une façon générale on peut dire que les véhicules huileux ne sont pas à recommander pour l'administration des médicaments par voie hypodermique.

Leur absorption se fait mal, si mal dans certains cas (avec l'huile de vaseline par exemple) que des pseudotumeurs peuvent résulter de l'injection. Dans le cas particulier de l'huile soufrée, il est nécessaire d'injecter 10 centimètres cubes pour faire pénétrer seulement 10 centigrammes de produit actif. La très faible solubilité du soufre dans l'huile, même additionnée de camphre, ne permet pas de dépasser le taux de 1 o/o et même cette solubilité ne se maintient pas à froid. Les huiles soufrées préparées dans les meilleures conditions laissent cristalliser au bout de très peu de temps une proportion notable de soufre, ce qui nécessite un chauffage avant l'emploi pour remettre le produit en solution. Enfin l'injection d'huile soufrée est très souvent suivie de vives dou-

leurs. L'emploi du soufre colloïdal prête également à quelques critiques. Lorsque sont nées les préparations colloïdales, elles ont rapidement pris place en thérapeutique et l'hypothèse la plus admise quant à leur mode d'action les faisait rapprocher des diastases, d'où le nom de métaux ferments donné à certaines d'entre elles.

A l'heure actuelle nous savons bien, au contraire, qu'un colloïde thérapeutique (métal ou métalloïde) introduit dans l'organisme entre en conflit avec les colloïdes naturels ; un choc se produit, action physico-chimique dans laquelle le colloïde étranger perd sa charge électrique, se précipite et n'agit plus alors que par la nature chimique de son principe actif. La masse entre en jeu, mais celle-ci est en quantité infime. Lorsqu'on injecte 1 centimètre cube de soufre colloïdal dans les veines c'est 1/3 de milligramme de soufre que l'on introduit, proportion vraiment bien faible s'il s'agit de remédier à « un trouble de la nutrition sulfurée » et à une déperdition de soufre. L'exemple du mercure colloïdal est là pour montrer qu'il faut compter avec la masse du médicament. Les essais faits avec le mercure colloïdal dans les manifestations syphilitiques n'ont pas donné les résultats attendus : le tréponème résiste au choc colloïdal produit, il résiste aussi à l'action des quelques milligrammes de mercure, masse insuffisante.

Il doit en être de même, bien souvent, avec le soufre colloïdal et les injections de ce produit, dans certaines affections n'ont agi sans doute que par le

choc colloïdoclasiqne ; mais là où une certaine quantité de soufre paraît nécessaire, les préparations colloïdales n'ont pas donné de résultats. De fait, dans les dermatoses elles ont été bien vite abandonnées.

Enfin signalons aussi l'inconstance des préparations colloïdales sur laquelle plusieurs auteurs ont attiré l'attention.

En résumé les essais, très dignes d'intérêt, faits par M. Bory avec la solution huileuse de soufre ont inauguré une thérapeutique nouvelle et montré l'efficacité du soufre introduit par voie intramusculaire.

En cherchant à améliorer la préparation de cette huile soufrée, j'ai pensé à l'utilisation du soufre non dissous. Celui-ci, introduit dans les muscles sous cet état possède une réelle activité et partant de ce fait, qui montre l'inutilité de la solution, j'ai été amené à réaliser une préparation facilement injectable et contenant le soufre en suspension.

CHAPITRE II

Nouvelle formule proposée soufre précipité en suspension). Technique de l'injection. Réactions consécutives.

Aucun essai thérapeutique n'a été tenté jusqu'ici à ma connaissance du moins, avec les injections de soufre non dissous. L'insolubilité de cet élément dans la plupart des solvants tolérables était considérée comme un obstacle à son emploi. Il était cependant à prévoir que le soufre non dissous serait assimilé et pourrait produire une action ; quelques essais m'ont démontré qu'il en était bien ainsi. Du reste, l'introduction dans l'organisme, par voie parentérale du soufre en suspension devait présenter à mon sens plusieurs avantages, en particulier le volume minime à injecter et l'action peut-être plus lente du médicament.

La texture du soufre précipité ne permet pas de le mettre directement en suspension dans une solution isotonique de chlorure de sodium. Il est possible de préparer indirectement de telles suspensions, mais le soufre se déposant très vite la quantité aspirée au moment de l'injection peut n'être pas bien

dosée. Les suspensions huileuses sont faciles à réaliser : elle se prêtent bien à l'injection mais elles m'ont semblé être presque aussi douloureuses que les solutions huileuses.

Après divers essais j'ai utilisé une suspension préparée avec un mélange de solutions de gomme et d'empois d'amidon. Avec ces deux excipients on obtient une suspension qui reste stable un certain temps, ce qui permet une prise exacte de principe actif après agitation.

La formule de cette préparation est la suivante :

Soufre précipité pur.	10 gr.
Solution de gomme arabique à 10 o/o.	50 cmc.
Solution d'empois d'amidon à 20 o/o d'amidon. . .	50 cmc.
Glucose.	1 gr.

Un centimètre cube de suspension correspond à 0 gr. 10 de soufre.

Préparer séparément la solution de gomme et la solution d'empois. Pour obtenir cette dernière ajouter d'abord une petite quantité d'eau aux 2 grammes d'amidon, délayer convenablement, ajouter le reste de l'eau, agiter et porter à l'ébullition progressivement en agitant souvent. Laisser refroidir. On a d'autre part préparé, lavé convenablement et séché le soufre précipité. Triturer alors au mortier la quantité donnée de soufre précipité avec une petite quantité de solution gommeuse, faire une pâte homogène, ajouter alors peu à peu le reste de la solution gommeuse et la solution amidonnée. Bien mélanger.

Pour répartir en ampoules, remuer la préparation dans le mortier même, aspirer à la seringue quelques centimètres cubes et remplir l'ampoule (de préférence forme bouteille) au moyen d'une aiguille hypodermique. Stériliser par tyndalisation par trois chauffages à 70-80 degrés sans dépasser cette température car le soufre s'agglomérerait et la préparation serait inutilisable.

Cette suspension se conserve parfaitement. Il suffit, au moment de l'injection, d'agiter pendant quelques instants pour rendre le mélange homogène et d'aspirer aussitôt.

Technique de l'injection. — L'injection se fait dans les muscles fessiers. Il est essentiel de ne pas injecter dans le tissu adipeux et pour cela l'aiguille doit être suffisamment longue (entre 6 et 10 cm.). Il faut également éviter de toucher le nerf sciatique, et faire la piqûre au point le plus charnu au-dessus d'une ligne horizontale passant par le sommet du sillon interfessier.

Piquer d'abord l'aiguille, attendre quelques instants pour s'assurer qu'il ne s'écoule pas de sang, adapter la seringue contenant la suspension et pousser doucement.

Il est bon pour retirer l'aiguille, d'utiliser le procédé donné par Queyrat : l'aiguille est retirée d'abord de 1/2 à 1 centimètre en tenant un peu de masse musculaire serrée contre l'aiguille, puis retirée complètement ensuite.

Ces piqûres peuvent être répétées tous les cinq, six ou sept jours.

Réactions locales et générales après l'injection

Consécutivement à l'injection, on observe dans la règle des réactions locales et générales. Les premières peuvent être minimes et se résumer en une tension apparaissant dans la région fessière le lendemain de la piqûre. Quelquefois cependant c'est une douleur assez vive qui apparaît aussi vingt-quatre heures après l'injection et persiste un à deux jours. Cette douleur, lorsqu'elle se produit, est incomparablement moindre que celle produite par l'huile soufrée et j'ai le témoignage de tous les sujets qui traités successivement par les deux méthodes ont déclaré nettement leur préférence pour la seconde. Au reste si une première piqûre a déterminé une certaine douleur chez un sujet pusillanime il suffit pour les injections suivantes d'ajouter quelques centigrammes de novocaïne à la suspension.

Jamais les injections n'ont été suivies d'abcès

Des réactions générales, la fièvre est le symptôme le plus fréquent. Elle apparaît cinq à six heures après la piqûre et atteint son maximum deux ou trois heures après ce début, ce maximum pouvant atteindre 38°5-39°5, très rarement même dépasser 40 degrés. Cette fièvre est quelquefois précédée et accompagnée d'un frisson et suivie de sueurs. On peut éviter ou

atténuer cette hyperthermie en prescrivant un antithermique, par exemple 50 centigrammes de pyramidon.

Je n'ai jamais constaté l'apparition d'albumine dans les urines.

Assez souvent, le lendemain de l'injection l'appétit est diminué.

Dans certains cas on n'observe aucune réaction générale et plusieurs sujets traités ont pu continuer leurs occupations.

Une leucocytose polynucléaire apparaît entre cinq et huit heures après l'injection. (L'étude détaillée de ces modifications sanguines sera faite dans un chapitre suivant).

Il n'est pas possible de prévoir si une injection sera ou non suivie d'une réaction. Chez un même sujet, la première injection n'entraînera presque aucune réaction alors que la même dose donnera une réaction forte lors de la deuxième piqûre. Ou bien chez un autre sujet la première injection de 1/2 centimètre cube donnera une fièvre plus élevée que la quatrième avec 2 centimètres cubes. Il en est de même pour la réaction locale. Malgré toutes les précautions prises au moment de l'injection, celle-ci peut être suivie d'une douleur locale lors de la première piqûre alors que les suivantes ne seront pas ou très peu douloureuses. Ou bien ce sera l'inverse.

Malgré l'apparition de ces réactions, cette préparation de soufre précipité possède sur l'huile sou-

frée l'avantage d'être beaucoup moins douloureuse ; elle permet aussi d'injecter jusqu'à 0 gr. 20 de soufre avec 2 centimètres cubes de suspension. Enfin son action est très nette et nous verrons au chapitre suivant les résultats obtenus par son emploi.

CHAPITRE III

Indications et contre-indications du soufre précipité injectable. — Observations des malades traités et résultats obtenus

Indications de la préparation soufrée injectable.

— De tous les médicaments utilisés en dermatologie, le soufre est certainement un des plus actifs. Il est employé en particulier dans le psoriasis, les parakératoses, les séborrhées ; il est, comme le dit M. Sabouraud, le médicament spécifique de toutes les lésions du follicule pilo-sébacé, car c'est le meilleur topique des folliculites suppurées, des sycosis, des acnés, des furoncles et de la pseudo-pelade de Brocq. Mais dans bien des cas le traitement externe de toutes ces affections est insuffisant car le soufre, ou plutôt ses produits de transformation, ne pénètrent pas assez l'épiderme, ou bien ce traitement externe est d'une application très difficile en raison de l'étendue des lésions. C'est dans tous ces cas où il pourra être fait usage du soufre précipité injectable.

Une autre raison doit aussi le faire employer. Les conceptions sur la pathogénie des dermatoses se sont modifiées et pour beaucoup d'auteurs celles-ci

ne seraient qu'un symptôme apparent d'un trouble humoral et la thérapeutique purement externe n'est souvent qu'un expédient qui nous satisfait trop facilement (Ravaut). Un traitement interne est indiqué et divers médicaments ont été utilisés dans ce sens. Les injections intramusculaires de soufre précipité se sont montrées très actives et ont fait disparaître des affections rebelles à tous autres traitements.

Les résultats obtenus dans divers rhumatismes (subaigus, chroniques, blennorragiques) montrent que le soufre précipité injectable doit être utilisé dans ces affections.

Lorsque le soufre précipité paraît indiqué, le traitement consiste, comme je l'ai déjà écrit, en piqûres intramusculaires pouvant être répétées tous les cinq, six ou sept jours. On débute par 1/2 ou 1 centimètre cube et on peut aller jusqu'à 2 centimètres cubes. Après disparition des lésions, un traitement d'entretien pourra être utile et consistera simplement en une injection tous les deux ou trois mois par exemple.

L'emploi du soufre précipité injectable peut être contre-indiqué quelquefois, en raison de la réaction générale consécutive à l'injection. Il est donc prudent de s'abstenir chez les fébricitants et chez les sujets à myocarde taré. D'autre part, Bory a signalé la propriété emménagogue que présentaient les injections d'huile soufrée. Il y a donc intérêt également à ne pas faire usage du soufre en injections chez une femme enceinte.

Je donne ci-dessous les observations des malades traités. Pour juger de l'efficacité de cette médication aucun traitement externe n'a été institué en même temps, dans la plupart des cas de dermatoses. Les résultats, comme nous le verrons, ont été très bons.

OBSERVATION I (inédite.)

(Service de M. le Professeur G. Ollive.)

Rhumatisme chronique

F. François, paveur, âgé de quarante-deux ans, entre à l'Hôtel-Dieu de Nantes (salle 8) le 11 avril pour douleurs articulaires généralisées. Le malade est complètement immobilisé, les articulations sont tuméfiées, douloureuses et présentent des craquements intenses.

Antécédents héréditaires et personnels négatifs. L'examen des viscères ne révèle rien d'anormal.

Le début de la maladie remonte à six ans environ. En août 1914, après un refroidissement, première crise de rhumatisme articulaire aigu, avec température élevée pendant plusieurs jours. Le malade est soumis au traitement salicylé pendant près d'un mois, reste convalescent durant le même temps et déclaré inapte à faire campagne pendant trois mois. Il présente à cette époque un peu d'arthrite sèche des articulations des membres inférieurs. Son état s'étant amélioré, il part aux armées en mars 1915 mais il souffre de nouveau de temps à autre. Deux ans plus tard, nouvelle crise nécessitant une hospitalisation de deux mois et demi, puis une convalescence d'un mois. Le malade souffre encore assez souvent, repart cependant en Italie, puis est démobilisé

en février 1919. Il reprend son travail qu'il continuera jusqu'au 8 novembre 1920. A cette date il est repris brusquement de douleurs généralisées qui l'immobilisent au lit. Ces douleurs furent précédées de rhume et de gêne dans la gorge. Un médecin appelé diagnostiqua grippe puis diphtérie et fit une injection de 40 centimètres cubes de sérum.

Pendant deux mois, le malade reste à peu près immobilisé. Il est traité par le salicylate de soude et des frictions. Son état s'améliore ; il recommence à marcher et reprend son travail en mars, mais après quelques jours, il est de nouveau immobilisé et rentre alors à l'hôpital.

Le malade est soumis au traitement par le salicylate de soude (5, 6, puis 8 gr. par jour), on n'obtient qu'une légère amélioration.

Le 21 avril, on fait une première injection de soufre précipité. Température 37°8 (voir tableau pour les modifications sanguines)

Le 22 avril, température 37°4 le matin, 38 degrés le soir.

Le malade a bien dormi, douleur locale supportable.

Le 28 avril, deuxième piqûre de 1 cc. 2. Le soir de l'injection, la température monte à 40 degrés (voir tableau). Le lendemain, douleur locale un peu plus intense qu'après la première piqûre.

Le 7 mai, troisième piqûre de 1 cc. 5. Réaction générale légère, température 38 degrés. Très peu de douleur le lendemain.

Le 9 mai, le malade se sent beaucoup mieux. Les articulations sont beaucoup moins douloureuses et il peut se lever et marcher seul.

Le 15 mai, quatrième piqûre de 2 centimètres cubes. L'amélioration continue. Le malade se lève chaque jour et marche très bien.

OBSERVATION II (inédite.)

(Service de M. le professeur G. Bureau.)

Arthrite blennorragique.

R. Charles, dix-huit ans, entré à l'hôpital le 8 mars 1921 pour blennorragie datant de dix jours et arthrite du poignet gauche apparue depuis deux jours.

L'articulation est très tuméfiée et très douloureuse au point d'empêcher tout sommeil.

Le malade a été traité par des pansements ouatés pendant neuf jours ; la douleur est un peu atténuée.

Une première injection intra-musculaire de 1 centimètre cube de soufre précipité est faite le 17 mars, température 38°6 le soir. Appétit conservé, peu de douleur.

Après cette piqûre la sédation est très nette et la tuméfaction diminuée.

Quatre jours après, deuxième piqûre de 1 centimètre cube, fièvre très légère 37°8. Les douleurs disparaissent dès le lendemain et l'articulation peut être mobilisée.

OBSERVATION III (inédite.)

(Communiquée par M. le Professeur G. Bureau.)

Psoriasis ancien, intense, généralisé.

M. R..., quarante ans environ, est atteint depuis de nombreuses années, d'un psoriasis généralisé, formant d'immenses placards couvrant la plus grande partie de la surface du corps, laissant seulement indemne quelques rares espaces

de peau saine ; le cuir chevelu et la face sont atteints notamment le front où existe un large placard s'étendant presque jusqu'aux sourcils. L'éruption s'accompagne d'un prurit assez violent mais surtout d'une desquamation très* abondante fort pénible pour le malade.

Nous suivons ce malade depuis 1915 et avons essayé chez lui les divers traitements de psoriasis. En 1916, traité par les bains pyrogallo-cadiques, survient une amélioration sérieuse mais qui persiste seulement quelques mois.

En juillet 1919, nous essayons les injections intraveineuses de cacodylate de soude à haute dose (1 gr. par jour) ; une série de 10 injections n'amena aucun résultat.

Nous lui proposons alors les injections intra-musculaires de soufre précipité. En décembre 1919, nous faisons une première série de 4 injections les 5, 13, 21, 28 décembre ; la première injection étant de un demi-centimètre cube, les autres de 1 centimètre cube. Ces injections sont assez bien supportées, amènent une réaction fébrile assez intense le soir avec douleur locale dans la nuit ; mais le lendemain, le malade pouvait vaquer à ses occupations. A la suite de cette première série d'injections intramusculaires, amélioration très sérieuse du psoriasis, diminution de la rougeur, du prurit et surtout atténuation très considérable de la desquamation.

Une nouvelle série de 4 injections de 1 centimètre cube chacune est faite les 1, 7, 14 et 20 février 1920. L'amélioration s'accroît encore, le psoriasis s'atténue considérablement sans disparaître cependant complètement.

Nous avons eu l'occasion de voir récemment le malade : cette amélioration s'est maintenue et le malade n'a eu aucune poussée depuis plus d'un an.

OBSERVATION IV (inédite.)

(Communiquée par M. le Professeur G. Bureau.)

Psoriasis ancien compliqué d'érythrodermie exfoliante généralisée.

M. L..., trente ans, atteint de psoriasis depuis fort longtemps, a fait déjà deux poussées traitées de différentes façons, a été réformé pendant la guerre pour cette affection et vient de faire en juin 1920 une cure à la Bourboule.

Nous le voyons pour la première fois le 4 novembre 1920. Sous l'influence d'une pommade irritante le psoriasis s'est enflammé et le malade est atteint aujourd'hui d'une poussée d'érythrodermie généralisée. L'état général est mauvais, réaction fébrile assez intense, la rougeur intense et la desquamation abondante. Traitement anodin par les lotions, les pommades jusqu'au 14 décembre. A ce moment, l'état général s'était amélioré mais les lésions cutanées restant toujours très accentuées, nous essayons les injections intramusculaires de soufre précipité en suspension. La première injection est faite le 14 décembre à la dose d'un demi-centimètre cube. Douleur supportable, réaction fébrile assez intense le soir. Une seconde injection de un centimètre cube est faite le 21 décembre. Douleur plus accentuée, forte réaction fébrile, mais à la suite de cette seconde injection, l'éruption s'améliore, la rougeur diminue ainsi que la desquamation. Les injections intra-musculaires de soufre précipité sont continuées à la même dose les 28 décembre, 8, 15 et 22 janvier. L'amélioration s'accroît de plus en plus et le malade peut être considéré comme guéri vers le milieu de janvier.

Nous lui refaisons deux injections de soufre précipité les 5 et 15 mars. Le malade revu récemment va très bien et ne présente actuellement aucune lésion de psoriasis.

OBSERVATION V (inédite.)

(Service de M. le Professeur G. Bureau.)

Psoriasis.

P. Louis, âgé de quarante-six ans, entre à l'Hôtel-Dieu le 24 décembre 1920, salle 5.

Le début de la maladie remonterait à sept ou huit ans.

Ce furent d'abord quelques éléments disséminés qui apparaissaient et disparaissaient sans aucun traitement.

En mai 1919, poussée beaucoup plus marquée atteignant tout le corps y compris les mains, les pieds et le cuir chevelu. L'éruption persiste sans amélioration et le malade se décide à entrer à l'hôpital au mois de septembre.

Il est d'abord traité par l'huile de Cade qui ne produit aucune amélioration, mais semble au contraire irriter les lésions.

Vers le début d'octobre on institue un traitement par voie buccale.

Progressivement le malade s'améliore et environ deux mois après, il ne persiste que quelques éléments aux membres inférieurs.

Quand le malade sort le 20 janvier après un nouveau traitement cadique la guérison est complète.

De nouveaux éléments apparaissent au cours de l'été 1920 et deviennent bientôt plus nombreux, si bien que le malade entre de nouveau à l'hôpital le 24 décembre.

Il présente alors des éléments au niveau des genoux et des coudes, sur le tronc et sur l'abdomen, mais les extrémités et le cuir chevelu sont respectés.

Le 4 janvier, injection intramusculaire de 1/2 cmc. préparation de soufre, réaction forte, température 38°7.

Le 5 janvier, douleur locale, température 38°4, 39°5.

Le 6 janvier, température 37°3, 37°6.

Le 11 janvier, deuxième injection de 1 centimètre cube, réaction forte. Température 39°7.

Le 12 janvier, température 38°5, 38°3, douleur locale.

Le 13 janvier (douleur locale), température 37°5, 38 degrés.

Les éléments psoriasiques ont pâli dès le lendemain de cette deuxième injection et se sont atténués progressivement dans les jours suivants:

Le 21 janvier, troisième injection, 1 cmc. 1/2 de préparation de soufre.

Le 28 janvier, quatrième injection, 2 centimètres cubes de préparation de soufre.

Lorsque le malade sort le 1^{er} janvier sur sa demande, il ne persiste que quelques éléments squameux petits et isolés au voisinage des coudes et des genoux.

OBSERVATION VI (inédite.)

(Service de M. le Professeur G. Bureau.)

Psoriasis.

A. Jean, âgé de cinquante-quatre ans, entré à l'Hôtel-Dieu le 15 novembre 1920, salle 5.

Le début de la maladie remonterait à quinze ans environ.

Le malade eut alors une poussée généralisée à tout le corps, il se soigna chez lui et guérit lentement.

Cependant, quelques éléments persistent pendant toutes les années qui suivent, sans incommoder le malade; ce n'est que de temps à autre que la maladie présente des poussées paroxystiques qui nécessitent un traitement. En particulier en 1905, le malade présenta une poussée généralisée qui nécessita son entrée à l'hôpital où il est soigné par des bains cadiques et sort guéri au bout d'un mois et demi. —

Le 15 novembre 1920, à son entrée à l'hôpital, le malade présente des éléments psoriasiques sur tout le corps et même sur le cuir chevelu. Au niveau des coudes et des genoux de larges placards squameux, à l'aspect de taches de bougie, engainant tout le membre.

Le 18 novembre, injection intra-musculaire de 1 centimètre cube de préparation de soufre. Réaction vive, température 38°5. Douleur locale.

Le lendemain la température redevient normale.

Le 21 novembre, nouvelle injection de préparation soufrée de 1 cmc. 12.

La réaction est peu marquée. La température atteint seulement 37°5. La douleur est peu marquée.

Le 28, on observe que l'éruption a beaucoup pâli, sur le tronc principalement.

Le 7 décembre, troisième injection de 2 centimètres cubes. Pas de fièvre, douleur à peu près nulle.

Le 11 décembre, quatrième injection, pas de réaction.

Le 22 décembre, cinquième injection de 2 centimètres cubes. Pas de réaction.

Pendant toute cette période, bien qu'aucun traitement externe n'ait été employé, l'éruption régresse régulièrement et bientôt ne persiste plus qu'au niveau des genoux et des coudes.

Quand le malade sort le 1^{er} janvier, la guérison est à peu près complète ; il ne persiste que quelques rares éléments squameux sur la face antérieure des genoux.

OBSERVATION VII (inédite).

(Service de M. le Professeur G. Bureau.)

Eczéma.

R. Eugène, âgé de soixante-quinze ans, entre à l'Hôtel-Dieu de Nantes, salle 5, le 11 août 1920.

Le malade présente à son entrée des lésions d'eczéma généralisé étendu aux membres, au tronc, à la face, au cuir chevelu, sur lequel les lésions compliquées de suppuration prennent une forme croûteuse.

On institue d'abord un traitement interne par le cacodylate de soude à haute dose en injections intraveineuses quotidiennes (0 gr. 20 ; 0,30 ; 0,40 ; 0,50 ; 0,50 ; 0,50 ; 0,60 ; 0,50 ; 0,60 ; 0,70 ; 0,80). Ce traitement ne produit aucune amélioration. On emploie ensuite des traitements locaux : applications d'axonge bismuthée sur le corps de vaseline ichtyolée sur la tête. On y adjoint le chlorure de calcium administré par voie digestive.

Malgré le traitement local les lésions ne rétrocedent pas, elles restent étendues à tout le corps, suintant abondamment au point de nécessiter un changement de linge journalier.

De temps en temps on observe des poussées aiguës avec suppuration.

Le 8 février, le traitement par le soufre précipité est commencé par une injection intramusculaire de un demi-centimètre cube. La réaction est vive, avec frissons, sueurs abondantes, élévation de température à 40 degrés.

Le 9 au matin, on voit les lésions — encore rouges, suintantes la veille — présenter une coloration blanche et une sécheresse absolue. Le résultat ne se maintient d'ailleurs pas intégralement et la peau rougit et suinte de nouveau trois ou quatre jours après mais avec moins d'intensité qu'au-paravant.

Le 14 février, nouvelle injection de 1 centimètre cube suivie d'une réaction analogue et élévation de température à 40 degrés.

Le lendemain on constate encore la pâleur des lésions et leur sécheresse. Dans les jours qui suivent la peau se recolore mais le suintement ne reparaît plus.

Le 23 février, une troisième injection de 2 centimètres cubes est faite, la réaction est violente, la température atteint 39°8. Dans les jours qui suivent l'amélioration est extrêmement marquée, principalement sur les cuisses. Le prurit qui incommodait beaucoup le malade et entraînait des lésions de grattages s'est calmé après chaque injection pour reparaître quelques jours après, puis a disparu définitivement après la troisième injection.

Neuf autres injections de 2 centimètres cubes, puis 3 centimètres cubes sont pratiquées à une semaine d'intervalle. Très rapidement les lésions se guérissent complètement sur les membres inférieurs et le tronc dont la peau reprend son aspect normal.

Les lésions persistent plus longtemps à la face et surtout dans le cuir chevelu et ne cèdent que par l'adjonction d'un traitement local (pommade à l'oxyde de zinc).

Lorsque le malade sort le 7 mars, il ne persiste plus que quelques éléments squameux dans le cuir chevelu. La peau de la face et du corps a repris son aspect normal, le prurit a complètement disparu.

OBSERVATION XIII (inédite.)

(Service de M. le Professeur G. Bureau.)

Eczéma.

J. Marie, âgée de quarante-deux ans, entre à l'Hôtel-Dieu de Nantes le 1^{er} avril, salle 14.

Le début de la maladie remonte à novembre 1919. A cette époque la malade eut sur les cuisses une poussée d'eczéma, qui guérit par des bains de son et des applications de pommade aux deux goudrons.

En février 1921, nouvelle poussée, commençant par le thorax et se généralisant, sauf à la tête, en huit jours. Lavages à l'eau de camomille, pommade aux deux goudrons. Légère amélioration.

Fin mars, poussée eczémateuse rétro-auriculaire. La malade entre à l'hôpital le 1^{er} avril. Le lendemain, première injection de soufre précipité de 1/2 centimètre cube, réaction légère, température 38 degrés.

Une deuxième injection de 1 centimètre cube est faite le 9 avril, réaction très légère, pas de température.

La malade sort le 16 avril complètement guérie.

OBSERVATION IX (inédite.)

(Service de M. le Professeur G. Bureau.)

Eczéma rétro-auriculaire

P. Louise, entre à l'Hôtel-Dieu de N., salle 13, le 26 mars. Le début de la maladie remonte à trois mois. On vit

apparaître d'abord des lésions suintantes dans les deux sillons rétro-auriculaires, lésions qui s'étendirent progressivement en se recouvrant de croûtes sous lesquelles on trouvait un liquide séro-purulent.

La malade se traita d'abord chez elle par des pansements humides à l'eau d'alibour, puis à l'eau de camomille. Le traitement, d'ailleurs irrégulièrement suivi n'empêchant pas la progression de l'affection, la malade rentre à l'hôpital.

A ce moment, les lésions sont beaucoup plus étendues, les deux joues étant couvertes de lésions suintantes et croûteuses. De plus, on observe, sur le tronc principalement, des lésions squameuses appartenant au type des parakératoses.

On institue d'abord un traitement local destiné à lutter contre l'inflammation secondaire : pansements humides à l'eau de camomille.

Le 17 avril, on pratique une injection intramusculaire de un demi-centimètre cube de préparation soufrée. Réaction forte avec élévation de température à 38°7. Dans les jours qui suivent, on observe une régression nette des lésions qui s'assèchent.

Une seconde injection est pratiquée le 24 avril avec 1 centimètre cube. Deux jours après les lésions apparaissent comme complètement asséchées et l'on pouvait commencer un traitement par la pommade au goudron.

La malade sort d'ailleurs presque aussitôt sans que l'on ait pu observer la guérison complète.

OBSERVATION X (inédite.)

(Service de M. le Professeur G. Bureau.)

Eczéma

M. F..., âgé de soixante-neuf ans, entré à l'Hôtel-Dieu de N., le 12 février 1921, salle 5.

A son entrée le malade présente des lésions d'eczéma localisées à la face interne des cuisses et des jambes ainsi qu'au scrotum qui apparaît très épaissi. On note des veines variqueuses surtout à gauche. Mais le symptôme dominant est un prurit extrêmement marqué non seulement au scrotum et à la face interne des cuisses, dans les points où l'on note des lésions, mais aussi dans toute l'étendue du dos où la peau apparaît absolument intacte. On essaie d'abord un traitement local par la pommade au goudron qui ne donne aucun résultat.

Le 21 février, injection intramusculaire de un demi-centimètre cube de soufre. Réaction vive avec frisson, sueurs, température 39°1. La température persiste encore deux jours, mais la rougeur et le prurit ont disparu pour reparaitre d'ailleurs dès que la température est redevenue normale.

Deuxième injection de 1 centimètre cube le 25 février.

Troisième injection de 1 cmc. 1/2 le 7 mars.

Quatrième injection de 2 centimètres cubes le 14 mars.

Toutes ces injections sont suivies d'une réaction violente, en particulier la dernière après laquelle la température atteint 40 degrés et le malade atteint de la pâleur, de l'asthénie cardiaque.

Le malade sort le 21 mars.

Les lésions locales sont complètement guéries, mais le

prurit n'est que très atténué, il semble d'ailleurs qu'il s'y mêle un élément psychique propre à en entraver la disparition.

OBSERVATION XI (inédite.)

(Service de M. le Professeur G. Bureau.)

Erythème et prurit

L. L..., âgé de soixante-dix ans, entre à l'Hôtel-Dieu de N., le 8 mars 1921, salle 5, lit 17.

A la suite d'une application de thapsia, ce malade présentait depuis plusieurs mois un prurit intolérable surtout intense au niveau des cuisses et du tronc. A l'entrée, on peut constater l'existence d'un érythème très marqué dans ces mêmes régions, érythème qui s'accompagne de nombreuses petites vésicules.

Une injection intramusculaire de un demi-centimètre cube de soufre précipité est faite dès le 9 mars. La réaction est vive, avec frisson, sueurs, température à 39 degrés.

Dès le lendemain, érythème et prurit ont complètement disparu et ne réapparaissent pas dans les jours qui suivent. La douleur locale au niveau de l'injection est assez vive. Le malade sort le 17 mars ; à cette date tous les phénomènes locaux et généraux ont disparu et la guérison est complète.

OBSERVATION XII (inédite.)

(Service de M. le Professeur G. Bureau.)

Gale compliquée d'eczéma et d'Impetigo.

D. René, vingt-six ans, manœuvre, entré à l'Hôtel-Dieu de N., le 16 février 1921.

Le début de l'affection remonte à deux mois. Le malade n'a suivi aucun traitement ; il présente à l'entrée des lésions de gale très nette compliquées de lésions suppurées surtout marquées sur les avant-bras. On pratique d'abord un traitement de la gale par des frottes répétées avec la pommade soufrée.

A la suite de ce traitement les lésions des membres et du corps ne semblent pas améliorées. Il apparaît de plus une poussée d'Impetigo surtout intense dans les sillons rétro-auriculaires et sur les joues.

Le traitement local (pansements humides) à l'eau de camomille n'empêche pas l'apparition d'une poussée de dermite atteignant la joue droite. Cette poussée disparaît après trois ou quatre jours de traitement par les pansements humides à l'eau d'alibour au 1/10.

Le traitement local n'ayant donné aucun résultat, on est amené le 17 mars à pratiquer une injection de un demi-centimètre cube de préparation soufrée qui est suivie d'une réaction vive avec température 39°4. La défervescence est effectuée le troisième jour, puis la température remonte sans que l'on puisse en trouver la cause dans l'évolution locale.

Deux autres injections sont pratiquées le 24 puis le 31 mars avec 1 puis 2 centimètres cubes de la préparation soufrée. La réaction est forte chaque fois, la température atteignant 39°8 la deuxième fois, mais la fièvre persiste moins.

Une troisième injection est faite le 31 mars.

Dans l'intervalle, toutes les lésions siégeant sur les membres et le tronc se sont peu à peu desséchées et ont guéri sans aucun traitement local. Seules persistent les lésions de la face et des sillons rétro-auriculaires. Les lésions croûteuses qui avaient envahi le cuir chevelu ont complètement disparu.

OBSERVATION XIII (inédite.)

(Service de M. le Professeur G. Bureau.)

Eczéma professionnel.

R. Camille, cimentier âgé de quarante-cinq ans, entré à l'Hôtel-Dieu, salle 5, le 13 avril pour eczéma des membres supérieurs et inférieurs.

Pas d'antécédents personnels ni héréditaires.

Le malade s'est aperçu en janvier dernier qu'il avait quelques boutons à la jambe et dans la région fessière. Il se traita par des compresses d'eau bouillie, mais au bout d'un mois, ces boutons avaient augmenté de nombre et il existait même quelques plaies sur les jambes.

Le traitement consista en bains sulfureux mais sans amélioration, puis en pansements et applications de pommades diverses sans plus de succès.

A son entrée à l'hôpital le malade présente des lésions d'eczéma aux deux jambes, aux cuisses et aux deux bras, avec prurit intense qui empêche le malade de dormir et détermine des lésions de grattage. Croûtes abondantes et quelques points suppurants.

Une première injection de un demi-centimètre cube de soufre précipité est faite le 15 avril, réaction générale forte, frisson, température 40°2. Le prurit disparaît presque complètement dès le lendemain et le malade peut dormir. Dans les jours qui suivent, les éléments sont beaucoup moins suintants.

Le 22 avril, deuxième piqûre de 1 centimètre cube, réaction générale forte, frisson, température 38°6. L'amélioration continue.

Le 28 avril, troisième piqûre 1 cmc. 5, léger frisson, température 39°7.

Le prurit n'existe pour ainsi dire plus. Les lésions disparaissent peu à peu.

Le 7 mai, quatrième piqûre de 1 cmc. 5, réaction générale forte, frisson, température 40°8.

Le malade sort le 12 mai, complètement guéri.

*
* *
* *

En résumé, toutes ces observations démontrent bien l'efficacité des injections intramusculaires de soufre précipité :

Un cas de rhumatisme chronique très amélioré dès les deuxième et troisième piqûres.

Un cas d'arthrite blennorragique guéri après deux piqûres.

Plusieurs cas de psoriasis et d'eczémas plus ou moins compliqués et guéris sans aucun traitement externe.

CHAPITRE IV

Recherches sur le mode d'action du soufre. Les réactions sanguines après l'injection du soufre précipité.

La recherche des transformations subies par le soufre ingéré par voie gastrique a donné lieu à un certain nombre de travaux. Mialhe semble avoir montré que le soufre pris en nature s'élimine en grande partie dans les urines sous forme de sulfate.

Pour de Rey Pailhade, cette oxydation se ferait par voie détournée, le soufre étant d'abord hydrogène par le philothion qui serait d'après cet auteur une albumine surhydrogénée contenue surtout dans les tissus à vie active.

Les expériences de Maillard et Danlos ont montré que le soufre en nature administré par voie buccale s'élimine en grande partie par les fèces. Une petite quantité est résorbée au niveau du milieu alcalin intestinal sans doute après transformation en sulfure. Il est au moins en partie oxydé dans le sang et transformé en sulfates qui passent dans les urines. Une autre partie donnerait de l'hydrogène sulfuré

éliminé par les voies respiratoires (odeur sulfhydrique de l'haleine) et par la peau.

Lorsque le soufre est appliqué directement sur la peau il subit des transformations chimiques, dont l'une est sûrement la formation d'hydrogène sulfuré, bien mis en évidence de diverses façons.

Pour certains auteurs l'action parasiticide du soufre dépend non seulement de cet hydrogène sulfuré, mais aussi de l'anhydride sulfureux et de l'acide hydrosulfureux.

Le soufre introduit dans l'organisme soit par injection intramusculaire d'huile soufrée, soit par injections sous-cutanées ou intraveineuses de soufre colloïdal subit sans doute tout au moins en partie, quelques-unes des transformations précédentes. Les réactions générales consécutives à l'injection témoignent cependant des efforts de l'organisme et quelques auteurs ont recherché les modifications leucocytaires à la suite de ces injections.

MM. Lœper et Vahram ont observé que dans les cas de rhumatisme articulaire aigu, les injections intraveineuses de soufre colloïdal entraînaient une élévation rapide du tonus vasculaire, parallèle à la réaction fébrile puis une diminution souvent au-dessous du chiffre antérieur dans les cinq ou six heures qui suivent. Le chiffre des globules rouges est augmenté, celui des globules blancs s'élève également de 6 ou 7.000 après la première injection, moins après la deuxième ; il s'abaisse trois jours après, au-dessous de la normale pour se relever ensuite.

La première leucocytose est polynucléaire, la dernière est une leucocytose de lymphocytes avec éosinophiles. Dans la période leucopénique, polynucléaires et lymphocytes gardent leurs proportions normales.

M. Berthomieu a fait les mêmes constatations après injection de soufre colloïdal dans des cas de rhumatisme articulaire chronique. La pression augmente de 1 à 2 degrés une heure après l'injection, elle reste stationnaire pendant environ une heure puis diminue de nouveau pour retomber à ce qu'elle était avant la piqûre. L'examen du sang révèle également une leucocytose marquée une heure après l'injection, mais cette leucocytose diminue deux ou trois heures après pour tomber au-dessous de la normale.

M. Cawadias a montré que chez les rhumatisants subaigus et chroniques, qui perdent par les urines une grande quantité de soufre en sulfates, phénylsulfates et soufre incomplètement oxydé, les injections de soufre colloïdal diminuent ces pertes et cette diminution devient constante quand la nutrition s'améliore. Cet auteur a noté une leucopénie immédiatement après l'injection, puis une leucocytose mononucléaire quelque temps après.

M. Bourges a recherché l'influence de l'huile soufrée sur la formule sanguine, mais les résultats ont été négatifs. Il n'y eut à la suite de ces injections ni action hémolytique, ni leucopénie.

*
* *

Lorsque le soufre est introduit dans les muscles

sous forme insoluble, il est résorbé rapidement, comme j'ai pu le vérifier sur l'animal. Le mécanisme de l'absorption des produits insolubles nous est encore inconnu, mais il semble que dans cette action les leucocytes aient le rôle primordial pour transformer le produit et l'incorporer à la matière vivante.

Pour étudier complètement le mode d'action du soufre il eût été intéressant de soumettre les malades traités à des régimes exactement connus de façon à pouvoir doser chaque jour les divers composés du soufre éliminés, d'établir en un mot des bilans très précis. Ce plan n'a pu être réalisé en raison de l'impossibilité d'avoir des régimes fixes. Mais une autre question se posait. La réaction générale qui suit le plus souvent l'injection intramusculaire faisait prévoir des modifications sanguines et on pouvait se demander si l'apparition du frisson quelquefois, et de la fièvre n'était pas la terminaison d'un choc colloïdocalasique, et si les guérisons obtenues n'étaient pas dues à une désensibilisation de l'organisme par ce choc.

Récemment, en effet M. Danyz a émis cette hypothèse que « la plupart des maladies chroniques non contagieuses, ainsi que les idiosyncrasies ont pour cause première les antigènes de provenance intestinales, pour causes déterminantes l'état anaphylactique de certains tissus, pour causes déchaînant les réflexes des centres nerveux ».

L'expérience a montré à cet auteur que le « traitement anti-anaphylactique est d'une efficacité incon-

testable dans toutes les maladies chroniques dans lesquelles on a pu l'appliquer. Ces résultats ont été obtenus par des antigènes non spécifiques et pour expliquer cette action curative de ces antigènes on a été obligé d'admettre l'intervention directe et prédominante des centres nerveux sur les réactions curatives ».

Si un psoriasis ou un eczéma par exemple sont améliorés ou même guéris par des antigènes divers, non spécifiques, est-ce donc que le soufre qui guérit également ces affections fonctionne comme antigène ?

Dans le but de répondre à ces questions j'ai recherché chez trois malades (observations I, XIII, XIV (1) et chez deux lapins les principaux éléments caractéristiques du choc. On sait bien, depuis les beaux travaux de MM. Widal et ses collaborateurs que le choc hémoclasique se traduit par une hypotension artérielle, de la leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire, de l'hyper ou de l'hypo-coagulabilité du sang, la diminution de l'indice réfractométrique du sérum, etc.

Pour effectuer ces recherches, les malades étant à jeun, recevaient une injection de soufre de très bonne heure, et ne prenaient aucune nourriture dans le courant de la journée, à part quelques boissons.

1. Cette dernière observation n'a pas été rapportée plus haut. Le malade était entré pour blennorragie et arthrite. Une première injection de soufre avait été faite, mais une ponction exploratrice de l'arthrite montrait que le gonocoque n'était pas en cause et ce malade n'a pas été suivi.

Après avoir noté, avant l'injection, la tension artérielle, le chiffre des globules blancs, et pris une lame pour établir la formule leucocytaire, je faisais ensuite de demi-heure en demi-heure ou d'heure en heure les mêmes déterminations (1).

Je donne dans les tableaux suivants les résultats obtenus et pour mieux se représenter les modifications j'en ai construit les courbes.

1. La très petite quantité de gomme et d'amidon qui existe dans 1 centimètre cube de suspension (respectivement 0'05 centigr. et un centigr.) n'apporte à elle seule aucune modification.

OBSERVATION XIII. — R...

29 avril : 3^e injection de soufre précipité (1 cc. 2).

	Avant inject.	Après 1/2 h.	Après 1 h.	Après 2 h.	Après 3 h.	Après 4 h.	Après 5 h.	Après 6 h.	Après 7 h.	Après 8 h.	Après 9 h.	Après 48 h.
Température												
Pouls	58	56	52	52	54	37 ^o	37 ^o 1	37 ^o 2	37 ^o 8	38 ^o 2	39 ^o 7	
Pression (Vaquez)	11.5	12	12	12.3	12.5	12	12	12.5	14	15.5	14	
Globules blancs	7	7	7	7.5	7.5	7	7	7.5	8	9	7.5	10
Mononucléaires	11.100	11.400	13.000	11.700	13.500	12.500	12.000	14.100	13.200	14.800	21.000	13.000
Polynucléaires n.	39	38	38	33	31		32	36	27		24	31
Eosinophiles	50	52	52	54	56		55	54	65		70	69
	11	10	10	13	13		13	10	8		6	9
									(frisson)			

7 mai : 4^e injection de soufre précipité (2 cc. soit 0 gr. 20 soufre).

Température	13	11.5	37 ^o 2	37 ^o 9	39 ^o 3	40 ^o 2	40 ^o 8
Pression (Vaquez)	8	7.5	13	13	15	12.5	13
Globules blancs	10.100	8.300	7.5	8	8.5	7	7.5
Mononucléaires	43	42	10.800	13.500	13.500	23.500	
Polynucléaires n.	42	44	40	40	40	36	
Eosinophiles	15	14	50	52	52	63	
			10	8	8	2	
						(frisson intense)	

Lapin I

1° *Injection intramusculaire* (0 gr. 005 de soufre en suspension avec gomme 0, gr. 025 et amidon 0 gr. 005).

	avant l'injection	après 1/2 heure	après 1 heure	après 3 heures	après 5 heures	après 7 heures	après 24 heures	après 48 heures	après 3 jours	après 8 jours
Globules blancs.....	13.000	13.000	12.500	19.200	26.000	22.000	22.000	15.000	8.000	11.200
Mononucléaires.....	50	48	43	27	23	29	30		55	52
Polynucléaires.....	50	52	57	73	77	71	70		45	48

2° *Injection intramusculaire* (0 gr. 005 de soufre en suspension gomme-amidon).

Globules blancs.....	11.000	9.900	9.000	16.000	28.400
----------------------	--------	-------	-------	--------	--------

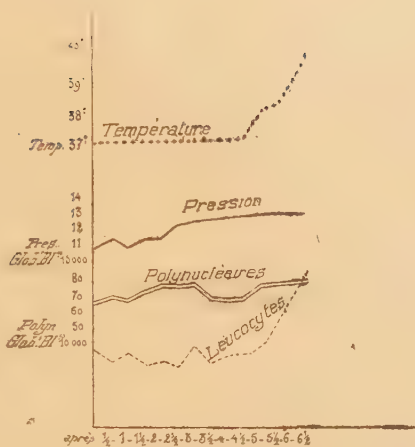
3° *Injection intramusculaire* (0 gr. 010 soufre en suspension dans une solution isotonique de Na Cl).

	avant l'injection	après 1 heure	après 3 heures	après 8 heures	après 7 heures	après 8 heures
Globules blancs.....	12.000	10.400	11.300	11.000	15.300	19.000
Mononucléaires.....	60	54		34		32
Polynucléaires.....	40	46		66		68



Observation 1 *Fér.* (Rhumatisme chronique)

1^{re} Injection. 1^{re} soit 0^{re} 10 de soufre



Observation 1 *Fér.* (Rhumatisme chronique)

2^{me} Injection. 1^{re} 2, soit 0^{re} 12 de soufre



Observation 1 *Fér.* (Rhumatisme chronique)

3^{me} Injection. 1^{re} 5 soit 0^{re} 16 de soufre

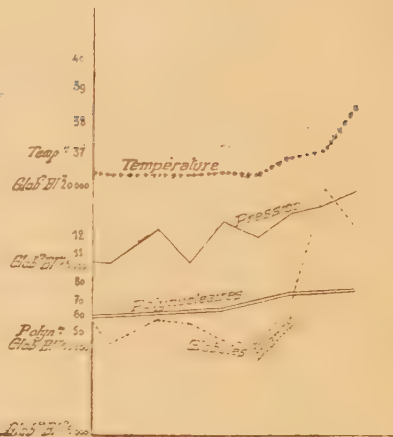


Observation 14 *Catgr.* (Arthrite)

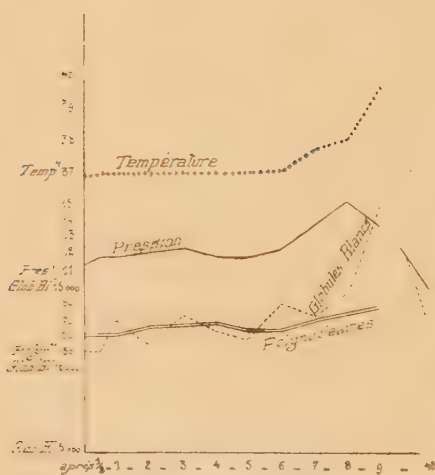
1^{re} Injection. 1^{re} soit 0^{re} 10 de soufre



Observation 13. Rouv...
1^{ère} Injection 0.05 cc syre préapité



Observation 13. Rouv...
2^{ème} Injection 0.05 cc syre préapité



Observation 13. Rouv...
3^{ème} Injection 0.2 cc syre préapité



Observation 13. Rouv...
4^{ème} Injection 0.25 cc syre préapité

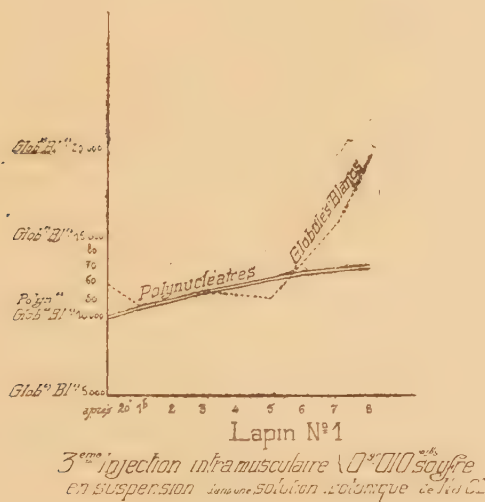
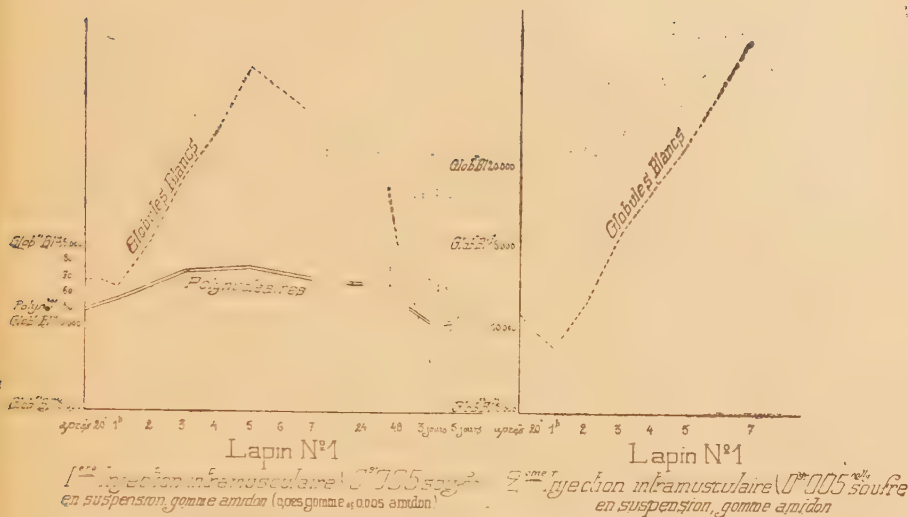


PLANCHE III

En examinant ces résultats, nous trouvons :

Observation I. — La pression s'élève et atteint à la fin de la journée 1 à 2 degrés au-dessus du chiffre initial. Elle subit des élévations et des chutes assez brusques, mais une seule fois, elle est descendue à un chiffre légèrement inférieur à celui précédant l'injection. A noter aussi que ces chutes ne correspondent pas à une baisse parallèle du chiffre des globules blancs.

Le nombre des leucocytes devient très élevé, six à sept heures après l'injection. Cette leucocytose n'est pas précédée d'une leucopénie et cependant après la deuxième injection, le chiffre a oscillé pendant quelques heures à un niveau légèrement inférieur au chiffre primitif. Enfin la formule leucocytaire montre l'élévation régulière des polynucléaires. Quant à la température, elle commence à monter quatre à cinq heures après l'injection et cette élévation atteint dans un cas près de 3 degrés.

Après la première injection, j'ai suivi tous ces chiffres le lendemain et après quatre jours. La pression était descendue à un chiffre plus bas qu'avant l'injection, la leucocytose existait encore, mais les polynucléaires étaient revenus presque à leur taux.

Il est à remarquer que la réaction fébrile peut ne pas aller de pair avec la leucocytose. Lors de la première injection, la température a été de 38 degrés avec une leucocytose de 20.000, tandis qu'après la seconde piqûre le thermomètre est monté à 40 degrés, alors que la leucocytose était à 15.000.

Observation 14. — La pression artérielle, après une légère chute monte peu à peu de deux degrés puis subit une chute la ramenant au chiffre initial, et de nouveau élévation. Pas

de leucopénie immédiate, mais leucocytose par grandes oscillations.

Observation 13. — Leucocytose précédée deux fois d'une leucopénie. Après la troisième injection, le chiffre s'élève très rapidement après s'être maintenu pendant quelques heures à un niveau très légèrement au-dessous du premier chiffre. La formule leucocytaire montre une polynucléose montant progressivement. La pression subit des changements variables. Après la première injection, elle baisse pendant quelques heures puis s'élève brusquement, subit une chute, et de nouveau une élévation. Après la deuxième injection l'élévation est en fin de journée de plus de 4 degrés ; demême après la troisième injection.

Après la quatrième injection, chute progressive de 1°5, puis élévation progressive de 2 degrés et enfin chute brusque. A noter que ces chutes ne correspondent pas toujours à des chutes du chiffre des globules blancs.

La température a atteint chez ce malade des chiffres élevés en quelques heures.

Expérimentation chez le lapin. — Après la première injection, leucocytose atteignant un chiffre élevé sans leucopénie préalable. Les globules blancs diminuent peu à peu dans les jours qui suivent jusqu'à un niveau plus bas que celui précédant l'injection.

Les deuxième et troisième injections ont été faites chez ce même lapin avec une suspension de soufre dans une solution isotonique de chlorure de sodium.

Après la deuxième injection, leucopénie de 2.000 puis élévation assez rapide et atteignant 28.400 sept heures après. Après la troisième injection (avec un centigramme de soufre) le chiffre des leucocytes se maintient pendant quelques heures à un niveau un peu inférieur, puis s'élève progressivement.

Il semble difficile de synthétiser tous ces résultats en une formule, en raison de la variabilité des réactions. Un même organisme ne réagit pas de même façon après chaque injection. Des organismes différents présentent des courbes qui sont loin d'être superposables.

On peut dire cependant qu'en général sous l'influence du soufre, la pression artérielle s'élève. Dans la majorité des observations, la leucocytose n'est pas précédée de leucopénie. Lorsqu'il se produit une chute de pression, celle-ci ne correspond pas toujours à une diminution des globules blancs.

Bien qu'il nous manque certains éléments d'appréciation (réfractométrie, mesure de la coagulabilité) (1), nous ne pensons pas qu'il s'agisse ici de crise hémoclasique. A l'introduction du soufre précipité dans les muscles l'organisme répond comme il le fait pour d'autres substances étrangères par une leucocytose, mais ici, elle est particulièrement élevée.

On ne peut donc faire encore que des hypothèses pour expliquer le mode d'action du soufre, car nos moyens d'investigation sont impuissants pour déceler ses transformations. Agit-il en réactivant les fonctions des phagocytes ? Est-il incorporé dans une molécule d'albumine ? Joue-t-il un rôle dans les propriétés des ferments réducteurs étudiés récemment par M. H. Roger ?

Un auteur anglais Mc Donagh, se basant sur les

1. Le procédé de recherche de la coagulabilité au moyen des lames nous a semblé trop infidèle et nous ne l'avons pas utilisé.

propriétés chimiques des protozoaires et des bactéries a introduit en thérapeutique en 1916 le diortho-animo-phényl disulfure ou intramine, corps riche en soufre (32 o/o) et qu'il injecte en suspension huileuse. M. Donagh admet que l'intramine forme du peroxyde d'hydrogène en même temps que de l'hydrogène, qu'il agit en somme comme agent réducteur. Du reste, pour cet auteur les non métaux (soufre) agissent comme agents réducteurs et doivent être employés dans les périodes chroniques des infections.

CHAPITRE V

Résultats de l'injection intraveineuse chez le lapin

J'ai pratiqué sur trois lapins quatre injections intraveineuses dans le but de comparer les modifications sanguines provoquées, à celles résultant des injections intramusculaires.

Ces injections intraveineuses ont été faites d'une part avec une suspension de soufre dans le milieu, gomme, amidon, mais seulement à 1 o/o de soufre, d'autre part avec une suspension dans une solution isotonique de chlorure de sodium.

Le lapin n° 2 pesant environ 2 kilos a reçu deux injections intraveineuses. La première de 5 milligrammes(soit 2 mgr. 5 par kilog. de poids) en suspension gomme amidon (respectivement 0 gr. 025 gomme et 0 gr. 005 amidon). La deuxième injection également de 5 milligrammes de soufre, mais en suspension dans une solution isotonique de chlorure de sodium.

On remarque sur les tableaux suivants et les courbes une baisse légère des globules blancs après la piqure, puis une augmentation rapide atteignant

plus de 19.000 dans le premier cas (après 5 heures), et 28.700 après sept heures dans le deuxième cas.

Chez le lapin n° 3, pesant 3 kilos, injection intraveineuse de 0 gr. 005 de soufre en suspension dans une solution isotonique de chlorure de sodium. On remarque une phase leucopénique assez accentuée (de 10.000 le chiffre tombe à 5.800) puis une leucocytose qui atteint 14.000.

Le lapin n° 4 (1) (2 kilos) a reçu 1 centigramme de soufre (0 gr. 005 par kgr. de poids) dans une solution de chlorure de sodium. On remarque également une phase leucopénique puis une leucocytose. Dans tous ces cas les polynucléaires augmentaient rapidement.

A la suite de ces injections intraveineuses, les lapins ne manifestaient aucun trouble apparent. J'ai même fait cette remarque que, de deux lapins injectés, l'un par voie intraveineuse, l'autre par voie intramusculaire, le premier conservait son appétit durant les heures suivant l'injection, alors que le second refusait quelquefois sa nourriture.

En résumé ces injections intraveineuses ont été suivies d'une diminution des globules blancs, mais très légère dans deux cas, bien plus accentuée dans les deux derniers cas. La leucocytose a progressé rapidement dans ces deux cas.

En résumé, l'injection intraveineuse de suspension

1. Je dois faire quelques restrictions pour l'interprétation des résultats obtenus sur les lapins 3 et 4 qui avaient reçu en août 1920 une culture de charbon puis du pyocyanique.

de soufre chez le lapin, même à une dose qui correspondrait chez l'homme à plus de 30 centigrammes ne détermine pas de réactions plus fortes que celles données par les injections intramusculaires.

Je me propose de répéter encore ces injections intraveineuses chez d'autres animaux, de les essayer chez l'homme et d'en rechercher tous les effets.

Lapin n° 2

1^{re} Injection intraveineuse (0 gr. 005 en suspension gomme amidon).

	Avant l'injection	Après 20 m.	Après 1 heure	Après 3 heures	Après 5 heures	Après 24 heures	Après 48 heures
	—	—	—	—	—	—	—
Globules blancs.	9.900	8.660	12.500	17.000	19.200	13.500	11.000
Mononucléaires..	52		32	36	30	24	58
Polynucléaires...	48		68	64	70	76	42

2^e Injection intraveineuse (0 gr. 005 de soufre en suspension dans une solution de Na Cl isotonique).

	Avant l'injection	Après 20 m.	Après 1 heure	Après 3 heures	Après 5 heures	Après 7 heures
	—	—	—	—	—	—
Globules blancs.	8.800	8.500	8.000	10.900	22.000	28.700
Mononucléaires..	53	40				20
Polynucléaires...	47	60				80

Lapin n° 3

Injection intraveineuse 0 gr. 005, soufre en suspension dans une solution isotonique de Na Cl.

	Avant l'injection	Après 20 m.	Après 40 m.	Après 1 heure	Après 3 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Après 24 h.
	—	—	—	—	—	—	—	—
Globules blancs.	10.000	8.900	6.100	5.800	8.900	12.500	14.000	13.000
Mononucléaires..	56	53		55		29	30	
Polynucléaires...	44	47		45		71	70	

Lapin n° 4

Injection intraveineuse 0 gr. 01 soufre en suspension dans une solution isotonique de Na Cl.

Globules blancs.	8.000	6.500	5.500	11.200	13.800	12.000
Mononucléaires..	53	51	45	29	21	
Polynucléaires...	47	49	55	71	79	

Guérithault

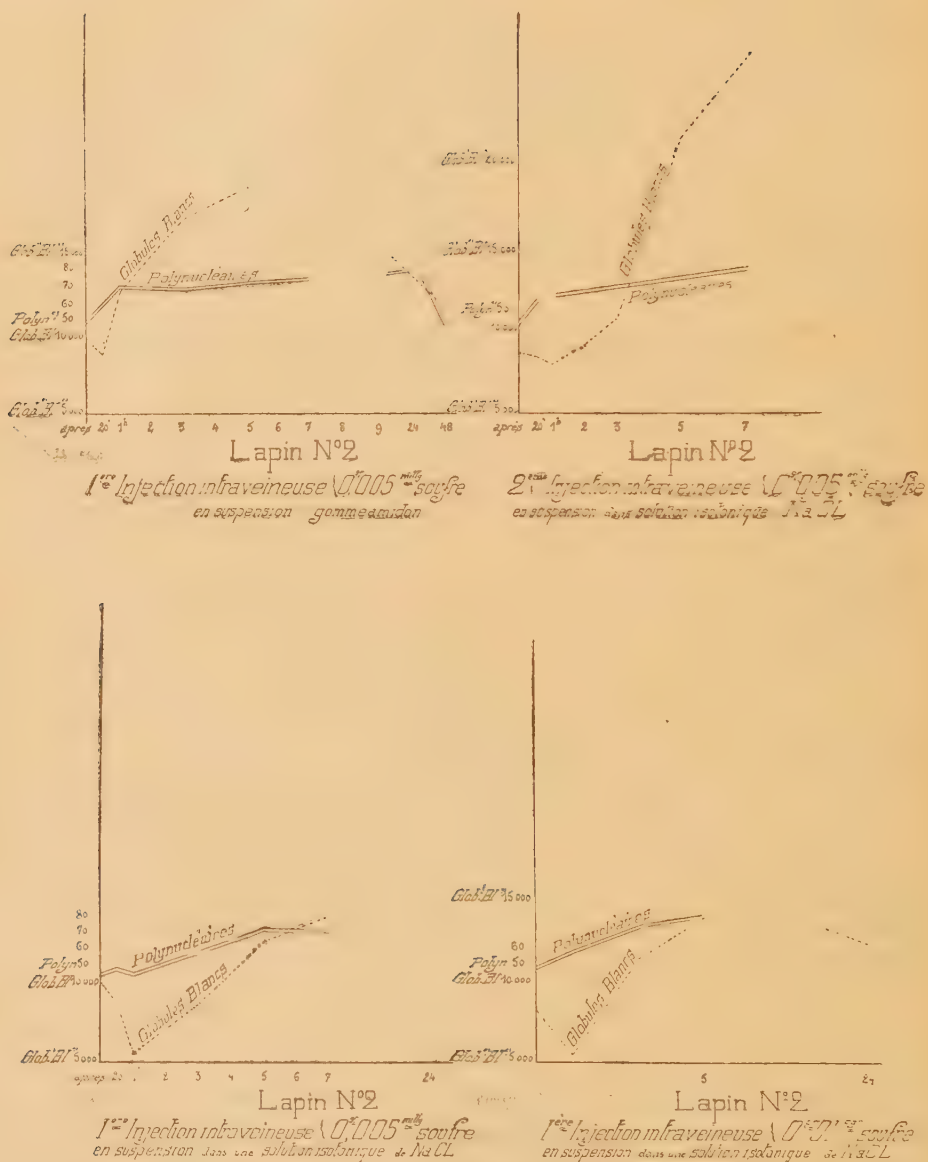


PLANCHE IV

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

L'introduction du soufre dans l'organisme par voie parentérale (injections intramusculaires d'huile soufrée, injections sous-cutanées ou intraveineuses de soufre colloïdal) a donné à quelques auteurs des résultats incontestables dans diverses affections.

L'expérimentation m'a montré que le soufre précipité introduit à l'état non dissous dans les muscles possède une action au moins égale sinon supérieure à celle des solutions huileuses ou des pseudosolutions colloïdales. Me basant sur ce fait, j'ai réalisé une préparation injectable contenant le soufre en suspension dans un véhicule non huileux (soufre précipité 10 grammes, solution de gomme arabique à 10 o/o-50 cc, solution d'empois d'amidon à 2 o/o d'amidon 50 cc, glucose 1 gr.) Cette préparation est stérilisée par tyndalisation, se conserve bien et le soufre se remet très vite en suspension par agitation. Elle contient par centimètre cube 10 centigrammes de principe actif.

L'injection est faite dans les muscles fessiers tous les cinq, six ou sept jours, en commençant par 1/2 cc. jusqu'à 2 cc (ogr 20 de soufre). Elle est suivie le

plus souvent d'une fièvre assez élevée, quelquefois d'une douleur au point de l'injection, mais lorsqu'elle se produit cette douleur est supportable et incomparablement moindre que celle produite par l'huile soufrée.

Dans des cas où l'emploi du soufre était indiqué (rhumatismes, dermatoses, etc) cette préparation a donné d'excellents résultats. Je rapporte une quinzaine d'observations parmi lesquelles un cas de rhumatisme chronique, encore en cours de traitement, mais très amélioré après les deuxième et troisième piqûres, un cas d'arthrite blennorragique guéri après deux injections, plusieurs cas de psoriasis généralisé et d'eczéma, rebelles à tous les traitements internes et externes et guéris après quelques injections de ce soufre précipité, etc. Consécutivement à l'injection, se produit un leucocytose polynucléaire pouvant atteindre 15, 20, 2.5000 quelques heures après la piqûre. La pression artérielle s'élève en général, mais souvent par oscillations brusques. Le soufre ainsi injecté dans les muscles ne paraît donc pas agir en déterminant une crise hémoclasique. Réactive-t-il les fonctions phagocytaires ? est-il incorporé dans une molécule albuminoïde. Joue-t-il un rôle dans la formation et dans l'activité des ferments réducteurs ? On ne peut faire encore que des hypothèses quant à son mode d'action.

L'injection intraveineuse de suspension de soufre ne provoque aucun trouble apparent chez le lapin. Les réactions sanguines sont sensiblement les mêmes

que celles données par l'injection intramusculaire, mais après une phase leucopénique quelquefois très nette. Je me propose d'essayer chez d'autres animaux et chez l'homme l'effet de ces injections intra-veineuses.

Vu : le Président de la thèse,

M. LABBÉ

Vu le Doyen

ROGER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Ambard.* — De la durée des phénomènes biologiques consécutifs à l'introduction des substances étrangères dans l'organisme (Presse médicale, 9 janvier 1919).
- Bardet.* — Les médicaments énergétiques (Bulletin Soc. Thérap., mars 1921, p. 117).
- Bary (P.).* — Le soufre colloïdal (C. R. Ac. des Sciences, 23 avril 1920).
- Bergeron et Vahram.* — Le-rhumatisme gonococcique et la sulfovaccinothérapie (Journ. des Praticiens, 1916, p. 678).
- Berthomien-Lamet.* — Traitement du rhumatisme chronique par les injections intraveineuses de soufre colloïdal. Thèse Paris, 1915.
- Bichon.* — Le soufre colloïdal dans les affections rhumatismales de l'œil (Progrès médical, 1917, p. 273).
- Bory.* — Introduction du soufre dans l'organisme (C. R. Soc. Biologie, 23 nov. 1907, p. 512).
- Soufre soluble et soufre colloïdal (C. R. Soc. Biologie, 25 janvier 1908).
- Sur un nouveau traitement interne de psoriasis (Soc. méd. Hôp. Paris, 16 mars 1917).
- Bory et Jacquot.* — Introduction du soufre dans l'organisme par voie sous-cutanée (C. R. Soc. Biologie, 17 mars 1917).
- Bory.* — Nouveau mode de traitement du psoriasis par une solution vraie de soufre (Presse médicale, 7 juin 1917).

- Les applications générales de l'huile soufrée en particulier au traitement des arthropathies (Soc. méd. Hôp., 1^{er} mars 1918).
- Quelques précisions sur le traitement du psoriasis par le soufre dissous. Action décongestive dans les orchio-épydydimites et dans les arthrites (Presse médicale, 22 août 1918).
- Le Psoriasis (Paris médical, 5 mars 1921).
- Bourges.* — Le soufre colloïdal administré par voie intraveineuse dans le traitement de l'érythème noueux (Soc. Thérap., 16 juin 1916 in Bulletin thérap., 1916, p. 36).
- Une application nouvelle de la médication colloïdale soufrée (Journ. des Praticiens. Paris, 1916, p. 534).
- Contribution à l'étude de la médication colloïdale soufrée dans les diverses formes de rhumatisme (Soc. Thérap., 9 juin 1918 in Bulletin Soc. Thérap., 1918, p. 960).
- La médication colloïdale soufrée dans les diverses formes de rhumatisme (Soc. Thérap., 9 janvier 1918).
- L'huile soufrée dans le traitement des arthropathies et des manifestations névralgiques de nature rhumatismale (Soc. Thérap., 12 fév. 1919 in Bull. thérap., 1919, p. 411).
- Carlotti.* — Traitement des sclérites, kératites et iritis dites rhumatismales par le soufre colloïdal (Progrès médical, 1916, p. 33).
- Carnot.* — Discussion à l'occasion de la communication de M. Maillard (C. R. Soc. Biologie, 1911, t. 70, p. 943).
- Cawadias (A.).* — Contribution à l'étude thérapeutique du soufre colloïdal (Bulletin Académie de Médecine, n° 37, p. 329).
- Chevalier.* — Les injections intraveineuses de produits insolubles dans l'eau (Académie de Médecine, février 1918 et Presse médicale, 1918).
- Chatelier.* — Traitement de la syphilis et de quelques dermatoses par le sulfarsenol intramusculaire (Toulouse médical, 1920, n° 5).

- Cheyrisse*. — Autosérophérapie et autohémothérapie dans les dermatoses (Presse médicale, 30 avril 1921).
- Cornier*. — Traitement du rhumatisme blennorragique par les injections intraveineuses de soufre colloïdal. Thèse Montpellier, 1916.
- Daulos* (Voir Maillard et Daulos).
- Dausse*. — La collobiase de soufre (Laboratoires Dausse).
- Danysz*. — Origine, évolution et traitement des maladies chroniques non contagieuses. Baillière, 1920.
- Deguy*. — Sur une nouvelle méthode thérapeutique (Bulletin thérapeutique, 1916, p. 798 et suiv.).
- Desaux*. — Vue d'ensemble de la thérapeutique interne des maladies cutanées (L'Hôpital, 1921, p. 853).
- Delahaye et Piot*. — A propos de l'introduction du soufre sous la peau (C. R. Soc. Biologie, 1907, t. 63, p. 601).
- Desgrez et Adler*. — Contribution à l'étude de la dyscrasie acide (C. R. Soc. Biologie, 1903, p. 1323).
- Contribution à l'étude de la dyscrasie acide (C. R. Soc. Biologie, 1904, p. 449).
- Desgrez et Ayrygnac*. — Les échanges nutritifs dans quelques dermatoses (C. R. Soc. biologie, 1904, t. 2, p. 335).
- Sur l'élimination du soufre et du phosphore, sur la déminéralisation de l'organisme et la grandeur de la molécule élaborée moyenne dans les dermatoses (C. R. Soc. Biologie, 1904, t. 2, p. 435).
- Desgrez et Guende (Mlle B.)*. — Contribution à l'étude de la dyscrasie acide (C. R. Soc. Biologie, 1905, p. 526).
- Influence de la dyscrasie acide sur l'oxydation du soufre (C. R. Soc. Biologie, 1907, t. 62, p. 732).
- Donagh*. — La nouvelle chimio-thérapeutique (Presse médicale, nov. 1908, p. 612).
- L'intramine (The Lancet, 1916, t. 190, p. 238).
- Duhamel, Lepinay (L.) et Lepinay (E.)*. — Étude expérimentale du collothiol (Soc. Pathologie comparée, nov. 1912).
- Dupré*. — Le soufre colloïdal (thionhydrol) et ses applica-

- tions thérapeutiques (Journ. de Méd. de Paris, 1914, t. 34, p. 331).
- Engel.* — Sur deux nouveaux états du soufre (C. R. Ac. Sc., 1891, t. 112, p. 866).
- Favre et Cioelle.* — Contribution à l'étude des Vaselineomes. Vaselineomes ganglionnaires Soc. Biologie, 8 janvier 1921).
- Fleig.* — Soufre en nature, insoluble, colloïdal ou à l'état naissant en injections sous-cutanées et intraveineuses (C. R. Soc. Biologie, t. 63, 1907, p. 625).
- Forestier.* — Le soufre colloïdal en injections intraveineuses dans les polyarthrites déformantes. Notes cliniques Société thérapeutique, 11 février 1920 in Bulletin thérapeutique, 1920, p. 215).
- Goubeau.* — Traitement de la fièvre typhoïde par le soufre (Bulletin thérapeutique, 1914-1916, p. 330).
- Guerithault.* — Sur une nouvelle préparation de soufre injectable (Soc. therap., 10 nov. 1920 in Bulletin therap., 1921, p. 27).
- Grenet (H.) Drouin (H.) et Caillard (M.).* — Etude de quelques réactions leucocytaires consécutives aux injections intraveineuses (Gazette Hôp., 1921, p. 549).
- Huerre.* — Sur la préparation et l'utilisation thérapeutique des huiles soufrées (Soc. therap., 28 février 1912).
- Discussion à la Soc. thérapeutique sur l'huile soufrée (Bull. therap., 1919, p. 429).
- Discussion à la Soc. thérapeutique sur l'huile soufrée, 9 avril 1919 in Bull. therap., p. 497).
- Jannenev.* — Les injections intraveineuses de soufre colloïdal dans le traitement du rhumatisme articulaire chronique (Progrès médical, 1917, p. 134).
- Jamon.* — Traitement des bronchites chroniques de l'enfance par le soufre Gazette hebdom. Bordeaux, 17 avril 1921).
- Laumonier.* — Etat actuel de la colloïdothérapie (Bulletin therap., 1918, p. 902).
- Letulle et Aiglane.* — Les pseudo tumeurs provoquées par

les injections d'huile de vaseline médicamenteuse dans les tissus (Bull. Ac. de Méd., 1^{er} juin 1920).

Levy-Frankel et Jacol. — Le poumon des psoriasiques.

Læper et Vahram. — Les injections intraveineuses de soufre colloïdal dans le rhumatisme articulaire aigu 1915 (Bulletin Soc. Méd. Hôpitaux de Paris, p. 643 et Progrès médical, 1915, p. 449).

Læper Vahram et Berthomieu. — Les injections intraveineuses de soufre colloïdal dans quelques rhumatismes chroniques (Soc. méd. Hôp. Paris, 1915, p. 651 ; Progrès médical, 1915, p. 461).

Læper, Bergeron et Vahram. — Syphilis et rhumatisme. La médication sulfohydrargyrique, 1916 (Soc. méd. Hôp. Paris, p. 1091 et Progrès médical, p. 117).

Lobry de Bruyn. — L'état physique des substances insolubles dans l'eau formées dans un milieu de gélatine (Rec. trav. Chim. Pays-Bas, 1900, t. 19, p. 236).

Lombard. — Les limites de la thérapeutique (Gazette médicale de Paris, 10 mai 1911).

Lumière et Couturier. — Sur la nature du choc anaphylactique (C. R. Ac. Sc., 31 janv. 1921).

— Sur le choc provoqué par l'introduction de substances inertes dans la circulation (C. R. t. 171, 1920, p. 1172).

Maillard et Danlos. — A propos de l'introduction dans l'organisme du soufre colloïdal (C. R. Soc. Biologie, 1907, t. 63, p. 732).

Maillard. — Influence du soufre colloïdal sur les échanges sulfurés de l'organisme. Contribution au mécanisme de la sulfoconjugaison (C. R. Soc. Biologie, 1911, p. 940 et Journ. de Physiol. et pathol. gén., 1911, p. 809).

— Destruction du soufre colloïdal et du soufre coagulé (C. R. Soc. Biologie, t. 76, p. 624, 1911, et C. R. Ac. Sc., 1911, p. 1585).

— (V. Robin et Maillard).

Maréchal. — Essai sur les hautes doses de cacodylate de soude en thérapeutique. Thèse Paris, 1919.

Nicolas. — Contribution à l'étude du mécanisme de l'action fertilisante du soufre (C. R. Ac. Sc., janvier 1921, p. 85).

Pelletier. — Rapports du Psoriasis et de la tuberculose, Thèse Paris, 1920.

Plicque. — Les traitements du psoriasis (Journ. de Médecine et de Chirurgie pratiques, 25 avril 1921).

Queyrat. — Le Psoriasis. Caractères et traitement (Progrès médical, 1912, p. 465).

Ravaut. — Importance des traitements internes en dermatologie (Presse médicale, janvier 1920, p. 73).

Rey-Pailhade (de). — Action du soufre sur le cristallin des yeux des animaux (Soc. thérapeutique, 14 avril 1915 in Bulletin therap., 1914-1916, p. 334).

— Sur l'emploi du soufre sur le champ de bataille, brochure Toulouse 1914.

— Sur l'action antiseptique de l'hyposulfite de soude. Rôles du soufre et de l'hydrogène philothionique (Bulletin therap., 1914-1916, p. 879).

— Sur un corps organique hydrogènant le soufre à froid (C. R. Ac. Sc., 1883, t. 106, p. 1683).

— Sur une nouvelle application du soufre. L'intramine le philothion et le soufre (Soc. therap., 10 janvier 1917).

— Recherches expérimentales sur le degré d'affinité des divers tissus pour le soufre (C. R. Ac. Sc., 1889, t. 108, p. 356).

Ribette. — Les traitements du psoriasis. Thèse Bordeaux, 1919.

Richaud. — Procès de thérapeutique.

Robin (A., et Maillard (L.-G.). — La nutrition sulfurée en thérapeutique, Traitement du rhumatisme chronique par le soufre colloïdal (Bulletin Ac. Médecine, 1913, t. 70, p. 447 ; Journal des Praticiens, 1913, t. 27, p. 773 ; Bulletin général de Thérapeutique, 1913, p. 753).

Roger (H.). — Quelques considérations sur les ferments (Presse médicale, déc. 1919, p. 741).

— Le pouvoir réducteur des tissus (Presse médicale, nov. 1920, p. 825; Soc. Pathologie comparée, décembre 1920).

Sabouraud. — Quelques mots sur les traitements internes du psoriasis (Presse médicale, janvier 1920).

— Du traitement de la séborrhée, spécialement par le sulfure de carbone soufré (Presse médicale, 14 mai 1921).

Soubiron. — Le soufre colloïdal et la diathèse arthritique (Gazette des Sciences médicales Bordeaux, nov. 1920, p. 567).

Szkolnick. — Des huiles soufrées dans le traitement du psoriasis. Thèse Paris, 6 juillet 1920.

Telkès de Keleufæld. — Le soufre colloïdal et ses applications thérapeutiques. Thèse Paris, 1914.

Veyrières et Ferreyrolles. — Quelques médicaments utiles en dermatologie (Bulletin médical, avril 1921, id., mai 1921).

Widal, Abrami et Brissaud. — Considérations générales sur le traitement par le choc colloïdoclasique (Presse médicale, 5 mars 1921).

— Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique (Presse médicale, 3 avril 1920).
